

اثر میوهی زغال اخته (*Cornus mas L.*) بر قند خون، انسولین و هیستوپاتولوژی پانکراس در موش‌های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان

فاطمه شمسی^۱، دکتر صدیقه عسگری^۲، دکتر محمود رفیعیان^۳، سمیه کاظمی^۱، آزاده عادل نیا^۱

خلاصه

مقدمه: دیابت نوعی اختلال مزمن در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است که مشخصه‌ی آن افزایش قند خون می‌باشد. زغال اخته یکی از گیاهان دارویی است که به طور سنتی برای درمان دیابت و عوارض آن در کشورهای آسیایی استفاده شده و حاوی مقادیر زیادی از آنتوسیانین‌ها است. در این مطالعه خاصیت ضد دیابت زغال اخته بر موش‌های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان در مقایسه با گلی‌بن کلامید به عنوان داروی مرجع مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در این مطالعه ۳۲ موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به طور تصادفی در ۴ گروه هشت‌تایی تقسیم شدند: ۱- غیر دیابتی، ۲- دیابتی شده (شاهد دیابتی)، ۳- ابتدا دیابتی شده و سپس داروی گلی‌بن کلامید را با دوز ۰/۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند و ۴- دیابتی شده و سپس به مدت ۴ هفته میوهی زغال اخته را با دوز ۲ گرم در روز دریافت کردند. دیابت با یک بار تزریق درون صفاقی آلوکسان به میزان ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در موش‌های صحرایی ایجاد شد.

یافته‌ها: نتایج حاکی از آن بود که درمان با زغال اخته موجب کاهش معنی‌دار در میانگین گلوکز و افزایش میانگین انسولین نسبت به گروه شاهد دیابتی گردید. بررسی‌های بافت شناسی نمونه‌های پانکراس مؤید این نتایج بود. مصرف میوهی زغال اخته موجب افزایش میانگین قطر جزایر لانگرهانس نسبت به گروه شاهد دیابتی گردید ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: طبق نتایج به دست آمده، چنین استنباط می‌شود که مصرف میوهی زغال اخته دارای آثار هیپوگلیسمیک بوده است و می‌تواند سبب بهبود تغییرات بافتی پانکراس در جریان بیماری دیابت گردد که شاید این اثرات به خاطر وجود آنتوسیانین‌ها و سایر ترکیبات آنتی‌اکسیدانی موجود در میوه باشد.

واژگان کلیدی: زغال اخته، دیابت، موش صحرایی، پانکراس، آلوکسان.

مقدمه

عوارض جانبی نامطلوب همراه هستند. گیاهان همواره به عنوان منبعی برای تهیه‌ی داروها به شمار می‌روند و تاکنون تأثیر مثبت بیش از ۱۲۰۰ گیاه دارویی در کاهش میزان قند خون و یا کاهش عوارض ناشی از آن شناخته شده است (۲). ولی هنوز تأثیر مثبت بسیاری از این گیاهان به صورت علمی مورد بررسی و تحقیق قرار نگرفته است. زغال اخته با نام علمی (*Cornus mas L.*) متعلق به خانواده‌ی Cornacea می‌باشد (۳). میوهی

دیابت قندی نوعی اختلال مزمن در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین بوده است که مشخصه‌ی آن افزایش قند خون در بیماران می‌باشد که به دلیل عدم جذب سلولی قند خون ناشی از کاهش ترشح انسولین و یا مقاومت سلول‌های بدن در برابر انسولین ایجاد می‌گردد (۱). امروزه داروهای شیمیایی برای کاهش قند خون مورد استفاده قرار می‌گیرند که با

^۱ کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ استاد، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ استاد، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

زغال‌اخته سرشار از آنتوسیانین‌ها مانند سیانیدین، مالونیدین، پئونیدین، پلارگونیدین، پتونیدین می‌باشد. همچنین حاوی بیوفلاونوئیدها، ویتامین C و Ursolic acid است (۴-۶). آنتوسیانین‌ها از جمله ترکیبات مؤثر میوه به شمار می‌روند که دارای آثار فارماکولوژیک گوناگونی از جمله آنتی اکسیدانی، ضد آلرژی، ضد باکتریایی، ضد التهابی، ضد سرطان، کاهنده‌ی چربی و کلسترول، مهار تجمع پلاکتی و ضد دیابت می‌باشند (۷-۸). آنتوسیانین‌ها موجب افزایش ترشح انسولین، بهبود مقاومت انسولینی و بهبود هایپرلیپیدمی می‌گردند (۹، ۶). پلارگونیدین موجود در میوه ترشح انسولین را ۱/۴ برابر افزایش می‌دهد (۷). با توجه به موارد بالا و از آن جا که زغال‌اخته در طب سنتی چین و ایران برای درمان دیابت و عوارض آن مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۰، ۳) بر آن شدیم تا اثرات ضد دیابتی این گیاه را بر موش‌های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان مورد بررسی و ارزیابی قرار دهیم.

روش‌ها

میوهی زغال‌اخته‌ی تازه در شهریور ماه ۱۳۸۷ تهیه و سپس جنس و گونه گیاه توسط کارشناس اداره ی منابع طبیعی استان اصفهان مورد شناسایی و تأیید قرار گرفت. قابل ذکر است نمونه ای از زغال‌اخته در هرباریوم مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با کد هرباریومی ۲۰۱ نگهداری می‌شود.

برای تهیه‌ی غذای خاص حاوی میوهی زغال‌اخته، پس از تهیه‌ی میوه و تمیز کردن، هسته از میوه‌ها جدا شد و سپس میوه‌ی خشک شده پودر و به نسبت مناسب (۲ گرم روزانه) با غذای استاندارد پودر شده مخلوط و دوباره به شکل پلیت غذا در آورده شد (۶).

در این پژوهش ۳۲ موش صحرایی نر بالغ سفید نژاد ویستار (Ratusnorvegicus- allivias- Wistar) به وزن ۱۹۰ تا ۲۲۰ گرم از لانه‌ی حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اهواز (جندی شاپور) خریداری گردید. سپس، تمام حیوانات در لانه‌ی گروه زیست‌شناسی دانشکده‌ی علوم دانشگاه اصفهان در شرایط استاندارد نگهداری شدند. موش‌های صحرایی آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. به منظور حصول حالت سازش با محیط، تمامی آزمایش‌ها پس از گذشت حداقل دو هفته پس از استقرار موش‌ها در لانه صورت گرفت.

مدل تجربی دیابت در موش‌های صحرایی با یک بار تزریق داخل صفاقی آلوکسان مونوهیدرات (Sigma, Germany, A7413) به میزان ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ایجاد گردید و از سرم فیزیولوژی به عنوان حلال آلوکسان استفاده شد (۱۱-۱۲). سه روز بعد از تزریق آلوکسان میزان گلوکز خون ناشتا با استفاده از دستگاه گلوکومتر اندازه گیری شد و دیابتی شدن حیوانات محرز گردید. ملاک دیابتی شدن، افزایش میزان گلوکز خون بین ۳۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود (۱۱، ۱۳).

۳۲ موش صحرایی به صورت تصادفی در ۴ گروه ۸ تایی تقسیم بندی شدند. گروه اول: شاهد غیر دیابتی، گروه دوم: شاهد دیابتی، گروه سوم: شاهد دارو (گلی‌بن کلامید ۰/۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) (۱۳-۱۴) و گروه چهارم: دیابتی تحت تیمار با زغال‌اخته با دوز ۲ گرم روزانه که به مدت چهار هفته مورد تیمار قرار گرفتند.

خون‌گیری از موش‌های صحرایی در سه نوبت قبل از تزریق آلوکسان (نوبت ۱)، دو هفته بعد از تزریق آلوکسان و شروع تیمار (نوبت ۲) و چهار هفته بعد از

تزریق آلوکسان و شروع تیمار (نوبت ۳) انجام شد و میزان سرمی گلوکز و انسولین تعیین گردید. خون‌گیری از طریق سینوس اوربیتال گوشه‌ی داخلی چشم موش‌های صحرایی و توسط لوله‌های موئینه انجام پذیرفت. ۱۶ ساعت قبل از انجام هر آزمایش مواد غذایی از دسترس حیوانات خارج گردید (۱۲). پس از انجام هر خون‌گیری، نمونه‌های خون به مدت ۴۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه نگهداری و سپس به منظور تهیه‌ی سرم با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شدند (۱۵). گلوکز با استفاده از کیت آنزیمی بیوسیستم، با دستگاه Automatic Analyzer 902 Hitachi و انسولین توسط کیت Monobind و با روش الیزا اندازه‌گیری گردید.

آزمایش‌ها در آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان که تحت نظارت کیفی دانشگاه رافائل بلژیک St. Rafael University, Department of Epidemiology, Leuven, Belgium) و آزمایشگاه North west lipid Metabolism and diabetes Research laboratories, USA می‌باشد، صورت گرفت.

در پایان مطالعه و پس از آخرین خون‌گیری، موش‌های صحرایی کشته و پانکراس آن‌ها خارج گردید. سپس با سرم فیزیولوژی شسته و به منظور تثبیت و آماده شدن جهت مراحل بعدی، در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شدند. در مراحل بعدی از بافت‌ها آگیری و برش‌هایی به ضخامت ۵ میکرون تهیه و به روش هماتوکسیلین-ئوزین رنگ آمیزی گردید. در پایان برش‌ها از لحاظ میانگین قطر جزایر لانگرهانس مورد بررسی میکروسکوپی قرار گرفتند (۱۵).

برای مقایسه‌ی نتایج هر پارامتر در هر یک از گروه‌ها از آزمون Repeated measure ANOVA و LSD Post-hoc test و برای مقایسه‌ی گروه‌ها با هم در هر یک از دوره‌های زمانی از آزمون One-way ANOVA و LSD Post-hoc test استفاده گردید. به علاوه سطح معنی دار $P < 0.05$ برای تمامی آنالیزها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج آزمایش‌های بیوشیمیایی گلوکز در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین قند خون (میلی گرم بر دسی لیتر) در ۴ گروه موش صحرایی در ۳ نوبت مطالعه

گروه	نوبت ۱ انحراف معیار \pm میانگین	نوبت ۲ انحراف معیار \pm میانگین	نوبت ۳ انحراف معیار \pm میانگین
شاهد	$56 \pm 7/3$	$73/2 \pm 4/6^*$	$69/7 \pm 6/2^*$
شاهد دیابتی	$48/8 \pm 1/06$	$291 \pm 31/4^\dagger$	$316/4 \pm 29/7^\dagger$
دیابتی + گلی بن کلامید	$55/5 \pm 1/7$	$81/3 \pm 12/8^*$	$105 \pm 8/6^\dagger$
دیابتی + زغال‌اخته	$50/3 \pm 1/16$	$77/5 \pm 17/45^*$	$96/7 \pm 11/5^\dagger$

* $P < 0.01$ معنی دار بودن میانگین قند خون در گروه‌ها نسبت به شاهد دیابتی

† $P < 0.05$ معنی دار بودن میانگین قند خون در نوبت ۳ نسبت به نوبت ۱

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین انسولین سرم (پیکا مول بر لیتر) در گروه‌های موش‌های صحرایی در ۳ نوبت مطالعه

گروه	نوبت ۱ انحراف معیار \pm میانگین	نوبت ۲ انحراف معیار \pm میانگین	نوبت ۳ انحراف معیار \pm میانگین
شاهد	$2/04 \pm 0/13$	$1/91 \pm 0/16$	$2/12 \pm 0/34^*$
شاهد دیابتی	$2/12 \pm 0/18$	$1/34 \pm 0/1^{\dagger}$	$0/96 \pm 0/19^{\dagger}$
دیابتی + گلی‌بن‌کلامید	$2/2 \pm 0/2$	$1/7 \pm 0/17$	$1/98 \pm 0/14^*$
دیابتی + زغال‌اخته	$2/4 \pm 0/18$	$2/1 \pm 0/16^*$	$2/1 \pm 0/19^*$

* $P < 0/05$ معنی‌دار بودن میانگین انسولین در گروه‌ها نسبت به شاهد دیابتی† $P < 0/05$ معنی‌دار بودن میانگین انسولین در یک گروه نسبت به نوبت ۱

داد. قابل ذکر است سطح سرمی انسولین در گروه تیمار با زغال‌اخته هم در نوبت ۱ و هم در نوبت ۲ نسبت به گروه شاهد دارو افزایش داشت ولی معنی‌دار نبود. در جدول ۳ نتایج مربوط به اثر میوه‌ی زغال‌اخته بر میانگین قطر جزایر لانگرهانس ذکر شده است.

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین قطر جزایر لانگرهانس (میکرون) در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	قطر جزایر لانگرهانس انحراف معیار \pm میانگین
شاهد	$1/21 \pm 0/06^*$
شاهد دیابتی	$0/56 \pm 0/03$
دیابتی + گلی‌بن‌کلامید	$1/05 \pm 0/1^*$
دیابتی + زغال‌اخته	$1/03 \pm 0/11^*$

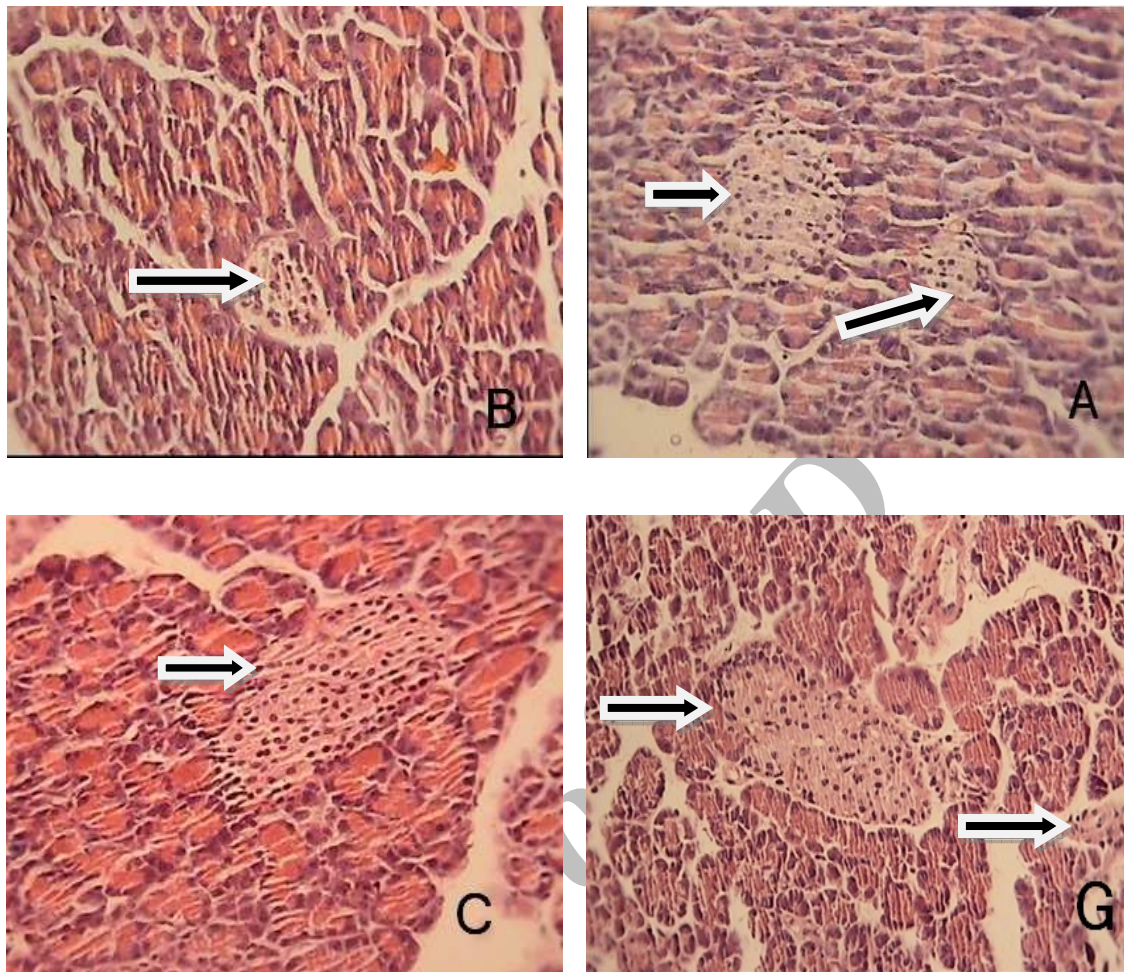
* $P < 0/05$ معنی‌دار بودن میانگین قطر جزایر لانگرهانس در گروه‌ها نسبت به

شاهد دیابتی

با توجه به جدول ۳ و بررسی هیستومورفولوژیک جزایر لانگرهانس (شکل ۱) مشخص می‌شود که اندازه‌ی جزایر در بین گروه‌های آزمایشی مورد مطالعه متفاوت بود؛ به نحوی که اندازه‌ی این جزایر در گروه شاهد دیابتی در مقایسه با سایر گروه‌ها کاهش معنی‌داری داشت.

آن چنان که در جدول ۱ مشاهده می‌گردد نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل آماری حاکی از آن است که میزان گلوکز خون در نوبت ۱ (قبل از تزریق آلوکسان و شروع تیمار) بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت. در نوبت ۲ و ۳ میزان گلوکز در گروه شاهد دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها افزایش معنی‌دار نشان داد. همچنین در گروه شاهد دارو و گروه تیمار با زغال‌اخته در نوبت ۳ (پایان دوره) میزان گلوکز نسبت به نوبت ۱ (ابتدای دوره) افزایش معنی‌داری داشت. با بررسی میزان گلوکز مشخص شد که میانگین غلظت این فاکتور در گروه تیمار با زغال‌اخته نسبت به گروه شاهد دارو کاهش داشته ولی این کاهش معنی‌دار نبود. مقایسه‌ی انسولین خون در گروه‌های مورد مطالعه در سه نوبت در جدول ۲ آورده شده است.

این نتایج نشان می‌دهد که میزان سرمی انسولین نوبت ۱ در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ولی در نوبت ۲ میزان انسولین در گروه دیابتی نسبت به گروه تیمار با زغال‌اخته کاهش معنی‌دار داشت. همچنین در نوبت ۳ میزان انسولین در گروه شاهد دیابتی نسبت به بقیه‌ی گروه‌ها کاهش معنی‌دار نشان



شکل ۱. جزایر لانگرهانس در مقطع عرضی پانکراس: (A) گروه شاهد، (B) گروه شاهد دیابتی، (C) گروه دیابتی با گلی بن کلامید و انسولین، (G) گروه دیابتی با زغال اخته

بحث

در این پژوهش برای ایجاد دیابت نوع یک از آلوکسان مونوهیدرات محلول در سرم فیزیولوژی با دوز ۱۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش صحرایی و به صورت یک بار تزریق درون صفاقی استفاده گردید. پس از ایجاد دیابت، نتایج نشان داد که غلظت انسولین به طور معنی داری در گروه شاهد دیابتی کاهش و غلظت گلوکز به طور معنی داری افزایش یافت. همچنین بررسی بافت شناسی نشان داد که در گروه شاهد دیابتی میانگین اندازه‌ی جزایر و تعداد جزایر نسبت به سایر گروه‌های مورد مطالعه (گروه‌های

مداخله‌ای و گروه شاهد) به طور معنی داری کوچک‌تر و کمتر بود که با تحقیقات انجام شده‌ی قبلی (۱۶، ۱۴-۱۳، ۱۱) همسو بود. آلوکسان به علت تشابهات ساختمانی با گلوکز از طریق گیرنده‌ی گلوکز به سلول‌های بتا متصل شده و یا داخل این سلول‌ها می‌شود. از طرفی، این ماده باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن در جزایر پانکراس شده، سبب تولید استرس اکسیداتیو و افزایش غلظت قند خون به علت تخریب پانکراس و فقدان ترشح انسولین می‌گردد (۱۹-۱۷). فقدان ترشح انسولین موجب فعال شدن آنزیم فسفوریلاز شده، سبب تجزیه‌ی گلیکوژن به

گلوکز فسفات می‌شود. آنزیم گلوکز فسفاتاز که توسط انسولین مهار شده بود، حال به علت عدم انسولین، فعال شده، سبب جدا شدن فسفات از گلوکز فسفریله می‌گردد و این امر به گلوکز آزاد اجازه می‌دهد تا دوباره از کبد وارد خون شود (۲۰).

نتایج حاصل از آنالیز آماری نشان داد که در گروه تحت تیمار با زغال‌اخته، غلظت گلوکز خون نسبت به گروه شاهد دیابتی به طور معنی داری کاهش یافته است. Yamabe و همکاران در سال ۲۰۰۷ با استفاده از عصاره‌ی *Cornus officinalis* از خانواده‌ی زغال‌اخته به صورت خوارکی به رت‌های دیابتی مشخص کردند که این عصاره موجب کاهش میزان گلوکز خون در رت‌های دیابتی می‌شود (۲۱) که با بخشی از نتایج ما همسو بود. از آن جایی که میوه‌ی زغال‌اخته حاوی مقادیر زیاد آنتوسیانین‌ها می‌باشد، تحقیقات انجام شده توسط Matsui و همکاران در سال ۲۰۰۱ نشان داد که عصاره‌ی غنی از آنتوسیانین‌ها موجب کاهش و مهار فعالیت آنزیم α -گلوکوزیداز می‌گردد (۲۲). آنزیم آلفا گلوکوزیداز از جمله آنزیم‌های گوارشی است که در هیدرولیز کربوهیدرات‌ها شرکت دارند. بنابراین به نظر می‌رسد که مهار این آنزیم مانع از هیدرولیز کربوهیدرات‌ها شده، در نتیجه غلظت گلوکز خون را کاهش می‌دهد.

میوه‌ی زغال‌اخته حاوی مقادیر سیانیدین ۳-گلوکوزید است. این ترکیب طبق تحقیقات Tsuda و همکاران در سال ۲۰۰۳ موجب بهبود مقاومت انسولینی، بهبود هایپرگلیسمی و بهبود هایپرلیپیدمی در موش‌ها گردید (۲۳). طبق مطالعات Yamahara و همکاران مشخص گردید که عصاره‌ی الکلی نوعی زغال‌اخته (*Cornus officinalis*) سبب افزایش بیان

mRNA ژن GLUT4 در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزتوسین می‌گردد (۱۰). GLUT4 گیرنده‌ی گلوکز در سلول‌های ماهیچه‌ای می‌باشد که افزایش این نوع گیرنده سبب جذب بیشتر گلوکز توسط سلول ماهیچه‌ای شده، در نهایت می‌تواند از این طریق سبب کاهش گلوکز سرم گردد.

مطالعات Chen و همکاران در سال ۲۰۰۸ مشخص کرد که عصاره‌ی میوه‌ی زغال‌اخته می‌تواند موجب مهار بیان ژن گلوکز ۶- فسفاتاز گردد. آنزیم گلوکز ۶- فسفاتاز سبب جدا کردن فسفات از گلوکز فسفریله می‌شود و این امر به گلوکز اجازه می‌دهد تا به طور مجدد از کبد وارد خون شود. همچنین عصاره‌ی زغال‌اخته، فسفوانول پیرووات کربوکسیناز را مهار کرده، موجب مهار گلوکونئوزن کبدی شده، در نهایت موجب هموستاز و کنترل گلوکز می‌شود (۲۴).

میوه‌ی زغال‌اخته دارای ترکیبات مؤثری چون اولئونولیک اسید می‌باشد. تحقیقات Teodoro و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان داد که این ترکیب دارای خاصیت مهاری بر آنزیم آلفا گلوکوزیداز و فعال ساز رسپتورهای G-پروتئینی بوده است که به نظر می‌رسد سبب بهبود عملکرد انسولین از طریق این رسپتورها شده، موجب کاهش گلوکز می‌شوند (۲۵).

بر اساس نتایج به دست آمده میزان انسولین در نوبت ۲ و نوبت ۳ در گروه تیمار زغال‌اخته نسبت به گروه شاهد دیابتی افزایش معنی‌داری داشت. مطالعات قبلی نشان داد که میوه‌ی زغال‌اخته دارای ترکیبات آنتوسیانینی مانند اولئونولیک اسید است. طبق تحقیقات انجام شده توسط Hsu و همکاران در سال ۲۰۰۶ مشخص شد که این ترکیب توانایی افزایش ترشح استیل کولین از انتهای عصب را دارد که موجب

تحریک گیرنده‌های موسکارینی و M سلول‌های بتا پانکراس می‌گردد و در نهایت از این طریق موجب افزایش ترشح انسولین می‌شود (۲۶). قابل ذکر است که گیرنده‌های موسکارینی دارای زیر مجموعه‌هایی هستند که نوع M_3 آن در سلول‌های بتا پانکراس وجود دارد. همچنین این ترکیب سبب افزایش میزان C-پپتید که یکی از محصولات فرعی ترشح انسولین است، می‌گردد (۲۶-۲۷).

مطالعات Zhang و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان داد که لوگانین و یورسیلیک اسید موجود در میوه‌ی زغال‌اخته توانایی مهار پروتئین تیروزین فسفاتاز و فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز را دارد که توجیه‌کننده‌ی خوبی برای اثرات انسولین سنتتاز و محرک جذب گلوکز می‌باشد (۲۸).

میوه‌ی زغال‌اخته سرشار از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی مانند آنتوسیانین‌ها و آنتوسیانوزوئیدها می‌باشد. پژوهش انجام شده توسط Jayaprakasam و همکاران در سال ۲۰۰۵ مشخص کرد که این ترکیبات سبب افزایش ترشح انسولین می‌گردد و شاید تعداد گروه هیدروکسیل بر روی حلقه‌ی β -آنتوسیانین‌ها نقش مهمی در توانایی و میزان تولید انسولین دارد (۹).

بررسی‌ها نشان داد آنتوسیانین و یورسیلیک اسید موجود در میوه‌ی زغال‌اخته موجب حفاظت ساختار جزایر پانکراس و سبب بالا بردن سطح انسولین می‌شود که ممکن است از طریق تأثیر بر ترشح و بیوسنتز انسولین و کلیرانس انسولین صورت می‌پذیرد (۶).

از دیگر ترکیبات موجود در میوه‌ی زغال‌اخته پلارگونیدین و اولئونولیک اسید می‌باشد. مطالعات Teodoro و همکاران (۲۵) و Roy و همکاران (۲۹) در سال ۲۰۰۸ مشخص کرد که این ترکیبات موجب ترشح

انسولین می‌گردد؛ به طوری که اولئونولیک اسید در محیط کشت سلولی سبب ایجاد یک واکنش شیمیایی بین گروه‌های نوکلئوفیل مثل sh- و کربونیل اشباع نشده‌ی اولئونولیک اسید شده، باعث فعال سازی پروتئین از طریق ترشح انسولین می‌گردد. همچنین پلارگونیدین ترشح انسولین را ۱/۴ برابر افزایش می‌دهد (۴).

در بررسی‌های بافت‌شناسی نیز تغییرات معنی‌داری در گروه شاهد دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها دیده شد؛ به طوری که در گروه تیمار با زغال‌اخته متوسط اندازه‌ی جزایر نسبت به شاهد دیابتی افزایش یافت. این امر حاکی از اثر میوه‌ی زغال‌اخته بر ترمیم و بازسازی بافت پانکراس می‌باشد. از آن جا که میوه‌ی زغال‌اخته حاوی ترکیبات فلاونوئیدی از جمله کوئرستین می‌باشد، تحقیقات نشان داد که در مدل‌های حیوانی دیابت میزان اکسیژن فعال (ROS یا Reactive oxygen species) در سلول‌های جزایر پانکراسی افزایش می‌یابد که این افزایش منجر به ایجاد هایپرگلیسمی مزمن و افزایش قند خون می‌گردد (۳۱-۳۰). با توجه به خاصیت آنتی‌اکسیدانی ترکیبات موجود در این گیاه و همچنین تحقیقات انجام شده مبنی بر این که فلاونوئیدها و به خصوص کوئرستین از چندین مسیر نظیر جاروب کردن رادیکال‌های آزاد به ویژه اکسیژن فعال، جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدها و شیلات کردن یون‌های فلزی موجب بهبود صدمات ناشی از رادیکال‌های آزاد بر بافت پانکراس می‌گردد (۳۲).

نتیجه‌گیری

در حال حاضر روش‌های در دسترس برای بیماری دیابت مانند اصلاح رژیم غذایی، عوامل هیپوگلیسمیک و انسولین دارای محدودیت‌های خاص خودشان

تشکر و قدردانی

این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی کد ۵۵۴ با حمایت مالی معاونت پژوهشی مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد انجام شد. بدین وسیله از همکاران محترم مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و همچنین از سرکار خانم مهسا عابدینی جهت انجام آنالیز آماری قدردانی می‌شود.

هستند ولی با توجه به بررسی حاضر مبنی بر اثرات ضد دیابت زغال اخته، استفاده از این گیاه در رژیم غذایی افراد توصیه می‌گردد و به نظر می‌رسد این اثرات به علت وجود ترکیبات آنتی اکسیدان نظیر آنتوسیانین‌های موجود در میوه‌ی زغال اخته باشد. هر چند لازم است تا با مطالعات بیوشیمیایی و فارماکولوژیکی بسیار این اثرات مورد تأیید قرار گیرد.

References

1. Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De KN. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 2004; 92(1): 1-21.
2. Fallah Huseini H, Fakhrzadeh H, Larijani B, Shikh Samani A. Review of anti-diabetic medicinal plant used in traditional medicine. *Journal of Medicinal Plant* 2005; 5(Suppl 2): 1-8.
3. Zargari A. Medical plant. Tehran: Tehran University Publications; 1996.
4. Seeram NP, Schutzki R, Chandra A, Nair MG. Characterization, quantification, and bioactivities of anthocyanins in Cornus species. *J Agric Food Chem* 2002; 50(9): 2519-23.
5. Serpil T, Ilkay K. Physico-chemical and antioxidant properties of cornelian cherry fruits (*Cornus mas* L.) grown in Turkey. *Scientia Horticulturae* 2008; 116(4): 362-6.
6. Jayaprakasam B, Olson LK, Schutzki RE, Tai MH, Nair MG. Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in Cornelian cherry (*Cornus mas*). *J Agric Food Chem* 2006; 54(1): 243-8.
7. Ghosh D, Konishi T. Anthocyanins and anthocyanin-rich extracts: role in diabetes and eye function. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16(2): 200-8.
8. Duthie GG, Duthie SJ, Kyle JA. Plant polyphenols in cancer and heart disease: implications as nutritional antioxidants. *Nutr Res Rev* 2000; 13(1): 79-106.
9. Jayaprakasam B, Vareed SK, Olson LK, Nair MG. Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanidins present in fruits. *J Agric Food Chem* 2005; 53(1): 28-31.
10. Yamahara J, Mibu H, Sawada T, Fujimura H, Takino S, Yoshikawa M, et al. [Biologically active principles of crude drugs. Antidiabetic principles of corni fructus in experimental diabetes induced by streptozotocin (author's transl)]. *Yakugaku Zasshi* 1981; 101(1): 86-90.
11. Ragavan B, rishnakumari S. Antidiabetic effect of T.ARJUNA bark extract in Alloxan Induced-diabetic rats. *Indian J Clin Biochem* 2006; 21(2): 123-8.
12. Kumar CPS, rulselvan P, umar DS, ubramanian SP. Anti-Diabetic activity of fruits of Terminalia chebula on streptozotocin induced diabetic rats. *J health Sci* 2006; 52(3): 283-91.
13. Viana GS, Medeiros AC, Lacerda AM, Leal LK, Vale TG, Matos FJ. Hypoglycemic and anti-lipemic effects of the aqueous extract from *Cissus sicyoides*. *BMC Pharmacol* 2004; 4: 9.
14. Saravanan R, Pari L. Antihyperlipidemic and antiperoxidative effect of Diasulin, a polyherbal formulation in alloxan induced hyperglycemic rats. *BMC Complement Altern Med* 2005; 5: 14.
15. Quanhong L, Caili F, Yukui R, Guanghui H, Tongyi C. Effects of protein-bound polysaccharide isolated from pumpkin on insulin in diabetic rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2005; 60(1): 13-6.
16. Nagappa AN, Thakurdesai PA, Venkat RN, Singh J. Antidiabetic activity of Terminalia catappa Linn fruits. *J Ethnopharmacol* 2003; 88(1): 45-50.
17. Elsner M, Gurgul-Convey E, Lenzen S. Relative importance of cellular uptake and reactive oxygen species for the toxicity of alloxan and dialuric acid to insulin-producing cells. *Free Radic Biol Med* 2006; 41(5): 825-34.
18. Elsner M, Tiedge M, Guldbakke B, Munday R, Lenzen S. Importance of the GLUT2 glucose transporter for pancreatic beta cell toxicity of alloxan. *Diabetologia* 2002; 45(11): 1542-9.
19. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(2): 216-26.
20. El-Demerdash FM, Yousef MI, El-Naga NI. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic

- rats. *Food Chem Toxicol* 2005; 43(1): 57-63.
21. Yamabe N, Kang KS, Goto E, Tanaka T, Yokozawa T. Beneficial effect of Corni Fructus, a constituent of Hachimi-jio-gan, on advanced glycation end-product-mediated renal injury in Streptozotocin-treated diabetic rats. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(3): 520-6.
 22. Matsui T, Ueda T, Oki T, Sugita K, Terahara N, Matsumoto K. alpha-Glucosidase inhibitory action of natural acylated anthocyanins. 1. Survey of natural pigments with potent inhibitory activity. *J Agric Food Chem* 2001; 49(4): 1948-51.
 23. Tsuda T, Horio F, Uchida K, Aoki H, Osawa T. Dietary cyanidin 3-O-beta-D-glucoside-rich purple corn color prevents obesity and ameliorates hyperglycemia in mice. *J Nutr* 2003; 133(7): 2125-30.
 24. Chen CC, Hsu CY, Chen CY, Liu HK. Fructus Corni suppresses hepatic gluconeogenesis related gene transcription, enhances glucose responsiveness of pancreatic beta-cells, and prevents toxin induced beta-cell death. *J Ethnopharmacol* 2008; 117(3): 483-90.
 25. Teodoro T, Zhang L, Alexander T, Yue J, Vranic M, Volchuk A. Oleanolic acid enhances insulin secretion in pancreatic beta-cells. *FEBS Lett* 2008; 582(9): 1375-80.
 26. Hsu JH, Wu YC, Liu IM, Cheng JT. Release of acetylcholine to raise insulin secretion in Wistar rats by oleanolic acid, one of the active principles contained in *Cornus officinalis*. *Neurosci Lett* 2006; 404(1-2): 112-6.
 27. Duttaroy A, Zimlikli CL, Gautam D, Cui Y, Mears D, Wess J. Muscarinic stimulation of pancreatic insulin and glucagon release is abolished in m3 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice. *Diabetes* 2004; 53(7): 1714-20.
 28. Zhang W, Hong D, Zhou Y, Zhang Y, Shen Q, Li JY, et al. Ursolic acid and its derivative inhibit protein tyrosine phosphatase 1B, enhancing insulin receptor phosphorylation and stimulating glucose uptake. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760(10): 1505-12.
 29. Roy M, Sen S, Chakraborti AS. Action of pelargonidin on hyperglycemia and oxidative damage in diabetic rats: implication for glycation-induced hemoglobin modification. *Life Sci* 2008; 82(21-22): 1102-10.
 30. Baynes JW, horpe SR. The role of oxidative stress in diabetic complications. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1996; 3(4): 277-84.
 31. Ihara Y, Toyokuni S, Uchida K, Odaka H, Tanaka T, Ikeda H, et al. Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic beta-cells of GK rats, a model of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48(4): 927-32.
 32. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res* 2005; 51(2): 117-23.

Effects of Cornus Mas L. on Blood Glucose, Insulin and Histopathology of Pancreas in Alloxan-Induced Diabetic Rats

Fatemeh Shamsi MSc¹, Sedigheh Asgari PhD², Mahmoud Rafieian PhD³,
Somayeh Kazemi MSc¹, Azadeh Adelnia MSc¹

Abstract

Background: Diabetes is a chronic disease characterized by elevated blood glucose levels and disturbances in carbohydrate, fat and protein metabolism. Cornus mas (cornaceae) is one of the major medicinal plants in Asian countries that contained high level of anthocyanins with potential to prevent hyperglycemia and obesity. In this study, we investigated antidiabetic effects of cornus mas in compared to glibenclamid as a standard drug on alloxan-induced diabetic rats.

Methods: Thirty two male Wistar rats (190-240 g) were divided into four groups (n = 8): group 1 nondiabetic rats, group 2 alloxan-induced diabetic rats with no treatment, group 3 alloxan-induced diabetic rats treated with glibenclamid (0.6 mg/kg body weight) and group 4 alloxan-induced diabetic rats treated with cornus mas fruit 2 g daily for 4 weeks. Diabetes was induced by single intraperitoneal injection of alloxan 120 (mg/kg body weight).

Findings: The results indicated that treatment with cornus mas fruit orally significantly reduced blood glucose levels and increased insulin levels in treatment of diabetic rats compared with no treatment diabetic group. Concurrent histological studies of the pancreas demonstrated the same results. On the base of histological results, cornus mas have a significant on increasing the size of pancreatic islets than diabetic groups ($P < 0.05$).

Conclusion: Our results showed that cornus mas fruit has antidiabetic effects and can improve pancreas damage caused by free radicals in diabetes. The effects of this fruit can occur due to the presence of anthocyanin and other antioxidant compounds.

Keywords: Cornus mas, Diabetes, Rat, Pancreas, Alloxan.

¹ Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Professor, Isfahan Cardiovascular Research Center and Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Professor, Herb Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

Corresponding Author: Sedigheh Asgari PhD, Email: sasgari@crc.mui.ac.ir